193

Aus der Lupusheilstätte der II. Universitäts-Hautklinik zu Gießen.
Direktor: Prof. Dr. Schultze.

STANFORD UNIVERSITY
AUG
23
1938
LIBRARY

Die Hodgkin'sche Lymphogranulomatose und ihre Beziehungen zur Tuberkulose.

(Ein kasuistischer Beitrag)

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung der Doktorwürde
der medizinischen Fakultät
der Hessischen Ludwigs-Universität
zu Gießen

vorgelegt von
ENNO EILS
aus Oldorf.

GIESSEN 1937

DISSERTATIONS-VERLAG G. H. NOLTE DÜSSELDORF

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Gießen.

Referent: Prof. Dr. Schultze.

Der englische Arzt Hodgkin beschrieb zuerst im Jahre 1832 unter dem Titel: „Some morbid appearances of the absorbent glands and spleen" Krankheitsbilder, die der später genauer charakterisierten Lymphogranulomatose entsprechen sollten. Der Beschreibung der sog. Hodgkin'schen Krankheit lag damals kein einheitlicher Krankheitsprozeß zugrunde. Die verschiedenartigsten Fälle von Krankheiten, die der typischen Lymphogranulomatose oft nur äußerlich ähnlich sahen (Schwellung der Lymphdrüsen und der Milz), wurden hierhergerechnet. Man verwechselte mit den echten Lymphogranulomatosebildern nicht nur alle Leukämien und Pseudoleukämien, sondern auch luetische, tuberkulöse und selbst sarkomatöse Erkrankungen der Lymphknoten gehörten dazu. Wenn auch nach einiger Zeit die leukämischen und pseudoleukämischen Formen abgetrennt wurden (Virchow, Cohnheim), so war doch der Begriff der Hodgkin'schen Krankheit recht unklar.

In diese Begriffsverwirrung brachte C. Sternberg im Jahre 1898 Klarheit dadurch, daß er histologische Untersuchungen vornahm. Dabei fand er in dem lymphogranulomatösen Gewebe das von ihm genau beschriebene Granulationsgewebe mit jenen eigenartigen später nach ihm benannten Riesenzellen. Sternberg beschrieb das Krankheitsbild als „eine chronische, mit der Bildung eines spezifischen Granulationsgewebes einhergehende Entzündung, die vorwiegend oder ausschließlich den lymphatischen Apparat befällt". Damit hat Sternberg ein neues Krankheitsbild klar beschrieben und von allen anderen, ähnlich erscheinenden Formen scharf abgetrennt. Der seinerzeit von Sternberg erhobene histologische Befund ist bis heute noch ausschlaggebend für die Diagnose einer Lymphogranulomatose. Auch heute noch versteht man unter Lymphogranulomatose eine Wucherung von entzündlichem Granulationsgewebe in lymphatischen Organen, eine Erkrankung, die unter schweren Allgemeinerscheinungen (Fieber, Anämie, Kachexie) schließlich zum Tode führt.

Wie steht es nun mit dem Erreger dieser eigenartigen und schweren Krankheit? Diese Frage hat seit Sternbergs Zeiten die Forscher immer wieder bewegt. C. Sternberg, der die eingehendsten und genauesten Untersuchungen in dieser Zeit vornahm, ging von dem Gedanken aus, daß es sich bei der Bildung von Granulationsgewebe in den befallenen Organen, letzten Endes auch dem klinischen Verlauf entsprechend, um einen infektiös-entzündlichen Prozeß handele. Von dieser Voraussetzung ausgehend, kam der Forscher dann bei seinen Nachuntersuchungen zu dem Schluß, daß der Erreger der Krankheit irgendwie mit der Tuberkulose im Zusammenhang stehen müßte.

Als Sternberg im Jahre 1898 sich daran machte, eine Reihe von Krankheitsberichten, die bis dahin unklar geblieben und unter den verschiedensten Diagnosen (tuberkulöse Pseudoleukämie, eigenartige Lymphdrüsentuberkulose) behandelt worden waren, genauer zu prüfen und vor allen Dingen mikroskopisch eingehend zu differenzieren und daraufhin in seiner bekannten Arbeit von einer „eigenartigen, unter dem Bilde der Pseudoleukämie verlaufenden Tuberkulose des lymphatischen Apparates" sprach, stand bis auf den heutigen Tag die Frage nach der Bedeutung der Tuberkulose für die Entstehung der Lymphogranulomatose immer wieder im Vordergrund des Interesses um den Erreger der Krankheit.

Welcher Art sind nun die Beziehungen zwischen Lymphogranulomatose und Tuberkulose? Bei den von Sternberg untersuchten Fällen war es meistens so, daß das klinische Bild das einer Pseudoleukämie gewesen war, während anatomisch eine Tuberkulose vorlag, oder auch eine Kombination von beiden bestand. Sternberg fand fast immer dasselbe anatomische Verhalten. Die Veranlassung dazu, von einer „eigenartigen Tuberkulose des lymphatischen Apparates" zu sprechen, gab ihm die Tatsache, daß er bei seinen histologischen Untersuchungen außer den entzündlichen Veränderungen mit den für die Lymphogranulomatose charakteristischen sog. Sternberg'schen Riesenzellen in denselben Präparaten oft auch eine tuberkulöse Struktur vorfand. Sehr häufig bestanden ferner Übergänge von entzündlichem in typisch tuberkulöses Gewebe, in dem er Tuberkelbazillen nachweisen konnte: „Bedenken wir nämlich, daß wir hier entzündliche Veränderungen vor uns haben, die durch das Auftreten zelliger Elemente charakterisiert sind, ... daß des weiteren in der Mehrzahl der Fälle (in 10 unter 15) neben diesen Veränderungen in denselben Präparaten typische Tuberkulose nachgewiesen werden konnte, so ergibt sich wohl der Verdacht von selbst, in der Tuberkulose die Ursache der ersterwähnten entzündlichen Veränderungen zu erblicken." Besonders instruktiv erschien Sternberg einer von den beschriebenen Fällen, bei dem er fließende Übergänge von den entzündlichen Veränderungen bis zu echten tuberkulösen Verkäsungen vor Augen geführt bekam. Er sah einmal rein entzündliche Veränderungen mit den typischen, großen, sog. Sternberg'schen Riesenzellen, dann wieder rein tuberkulös verkäste Bilder mit typischen Langhans'schen Riesenzellen. Dazwischen gab es Lymphdrüsen mit beiden Formen, die in der verschiedenartigsten Weise ineinander übergingen und bei denen er auch in lymphogranulomatösen Anteilen Tuberkelbazillen nachweisen konnte. — Sternberg erklärte sich diesen Zusammenhang, indem er die beiden großen Krankheitsbilder ineinander übergehen sah: Aus den im entzündlichen Gewebe vorhandenen Endothelzellen schienen sich die sonderbaren Riesenzellen allmählich zu entwickeln. Durch das später massenhaft entstehende und das Organgewebe successive ersetzende Granulationsgewebe kam es dann nach Sternbergs Ansicht infolge mangelhafter Ernährung zu Nekrosen. Für diese und die

weitere Entwicklung zur tuberkulösen Verkäsung, die Sternberg sehr oft, wie erwähnt, in denselben Präparaten fand, machte er ein Virus tuberkulöser Natur verantwortlich und hielt so die gefundenen Veränderungen für „eigenartige Tuberkuloseformen".

Auch alle anderen, von den Autoren unter den verschiedensten Auffassungen und Diagnosen bekanntgegebenen Fälle reihte Sternberg hier ein, weil sie einmal anatomisch mit seinen Beispielen übereinstimmend waren, dann aber, weil für sie nach eingehender mikroskopischer Untersuchung jene „andere" Diagnose nicht zutraf. Das galt besonders auch für solche Ergebnisse, die auf eine Geschwulsttheorie (Sarkom) hinausliefen.

Sternberg vertrat also den Standpunkt, daß wir es bei der Pseudoleukämie mit einer chronischen Entzündung zu tun haben, die durch ein Virus hervorgerufen wird, das mit dem Tuberkelbazillus in Beziehung steht. Je nach dem Entwicklungsstadium trifft man in den erkrankten Organen bald entzündliches Granulationsgewebe, bald typische Tuberkulose an. Dazwischen gibt es Übergangsstufen. „In der Mehrzahl der Fälle kommt es, wenn auch sehr spät, zur Entwicklung eines typischen tuberkulösen Granulationsgewebes, ganz ähnlich wie in den gewöhnlichen Fällen einer universell verbreiteten Drüsentuberkulose." — So war es auch erklärlich, daß oft die klinische Diagnose auf Pseudoleukämie gestellt worden war, während nachher das anatomische Resultat einer meist verkäsenden Tuberkulose vorlag. Beispielgebend dafür war auch Sternbergs Fall 15: Die klinische Diagnose lautete: Pseudoleukämie; Tuberkulosis pulmonum. Anatomisch fand Sternberg weitgehende tuberkulöse Veränderungen (Verkäsungen). Mikroskopisch waren alle Lymphdrüsen verkäst. In den Randpartien waren Tuberkel noch erkennbar. Derselbe Befund bestand in Milz, Leber, Nieren und Lungen, in denen eine mehr miliare Aussaat vorhanden war. Tuberkelbazillen waren nachweisbar, hier sowohl wie in den anderen Organen.

Aber auch in der übrigen Literatur fand schon Sternberg viele Beispiele von Krankheitsfällen, die klinisch gleich, d. h. unter dem Bilde einer fieberhaften Pseudoleukämie, verlaufen waren und ebensolche Schlußresultate zeigten. So bestanden Angaben von Wunderlich, Delafield, Askanazy u. a. Besonders Askanazy berichtete bereits über einen Fall von Pseudoleukämie mit allgemeiner Drüsenschwellung. Anatomisch fanden sich auch an allen Hili Lymphdrüsentumoren. Es bestand kein Zeichen einer Tuberkulose, auch nicht in den Lungen. Mikroskopisch: In fast allen Drüsen Nekrosen, die am Rande deutlich Langhans'sche Riesenzellen erkennen ließen. Tuberkelbazillen waren nachweisbar. — Derselbe Forscher (Askanazy) brachte im Jahre 1888 eine Veröffentlichung von einer eigenartigen Form der Tuberkulose, die abweichend von den typischen bekannten Tuberkulosebildern nicht nur mikroskopisch, sondern auch makroskopisch ganz anders in Erscheinung trat. Das klinische Bild war das einer Pseudoleukämie, während mikroskopisch keine käsige

Erweichung, sondern „eine mehr hyaline Nekrose ohne Höhlenbildung" bestand, ein für die Lymphogranulomatose nicht unbekanntes Zeichen. O. Baumgarten nannte diese eigentümliche Form der Tuberkulose eine „pseudoleukämische Form der Lymphdrüsentuberkulose".

Von jetzt an gab es zwei Richtungen in der Beurteilung der ätiologischen Frage der Lymphogranulomatose. Viele Forscher teilten die Ansicht Sternbergs, ja erweiterten sie, indem sie von einer tuberkulösen Ätiologie der Lymphogranulomatose sprachen. Auch sie fanden oft Kombinationen der beiden Erkrankungen, oft mit derartig engen Beziehungen, daß sie eine in verschiedenen Stadien auftretende, ätiologisch einheitliche Krankheit vor sich zu haben glaubten. Während sich so zahlreiche Autoren (Warnecke, Steinhaus, Schur, Zuppinger, Reckzeh, Lichtenstein u. a.) Sternberg anschlossen, lehnten die Gegner eine Beziehung zwischen dem chronischen Entzündungsprozeß der Granulome und der Tuberkulose völlig ab, weil ihre Untersuchungsergebnisse in dieser Hinsicht negativ ausfielen.

An zahlreichen Experimenten und Untersuchungen wurde aber immer wieder von neuem klarzumachen versucht, daß die Annahme Sternbergs nicht unberechtigt sei. Zu Gunsten dieser Ansicht sprachen vor allem die Forschungen von Fränkel und Much im Jahre 1910, und zwar durch den Nachweis der sog. Much'schen Granula in dem mit Antiformin (Uhlenhuth) behandelten lymphogranulomatösen Gewebe. Es handelte sich dabei um Gram-positive, nicht säurefeste, stäbchenförmig angeordnete Körnchen, die mit der von Much beschriebenen granulären Form des Tuberkelbazillus identisch waren, und die für die Erreger der Lymphogranulomatose gehalten wurden. — Dieser Befund gab wiederum Berechtigung zu der Annahme, daß es sich bei der Lymphogranulomatose um eine seltene Tuberkuloseform handele (Much), daß aber mindestens nahe Beziehungen zwischen beiden bestünden, wenn auch die Identität nicht erwiesen sei (Fränkel). — Hans Much berichtete 1912 darüber: „Das Ergebnis der neueren Forschungen ist das, daß man immer Gebilde findet, die identisch mit der granulierten Form des Tuberkelbazillus sind, und die in einem ätiologischen Zusammenhang mit der Krankheit stehen. Dieses Virus steht mit der Tuberkulose in innigen Beziehungen, wenn auch hierüber die Akten wohl noch nicht abgeschlossen sind."

Der Nachweis der Much'schen Granula war ziemlich eindeutig und wurde von vielen Autoren bestätigt. Freilich fehlte es auch hier nicht an Gegenstimmen, die die Existenz der Much'schen Granula entweder bezweifelten, oder aber ihr Vorhandensein als zufälligen Nebenbefund deuteten, weil es immer wieder Fälle gab, wo sowohl granuläre, als auch säurefeste Formen der Bazillen nebeneinander vorkamen. Braga allerdings scheint anderer Meinung zu sein, da er trotz positiven Granulabefundes bei einem Fall reiner Lymphogranulomatose einen Zusammenhang mit der Tuberkulose ablehnt.

Scheinbar nimmt er an, es müßten in einem solchen Fall auch Tuberkelbazillen nachweisbar sein. — Andere Forscher wie Löffelmann, Beumelburg, Herxheimer, Dietrich, Weinberg, Fischer u. a. betrachteten die von Fränkel und Much erhobenen Befunde als zutreffend und lieferten dazu zahlreiche Beiträge. B. Fischer veröffentlichte im Jahre 1914 eine Reihe von Fällen mit Lymphogranulomatose, bei denen Much'sche Granula gefunden wurden. Es waren das einmal Bilder reiner Lymphogranulomatose ohne irgend einen Anhaltspunkt für Tuberkulose. Dann aber fand auch Fischer Kombinationen von Much'schen Granula mit säurefesten Stäbchen oder sogar säurefeste Stäbchen allein bei sonst einwandfreier Lymphogranulomatose, wenn auch die säurefesten Bazillen nur spärlich vorhanden waren und schließlich im Antiforminverfahren noch Much'sche Granula nachgewiesen wurden. Dafür einige Beispiele:

1. 32jährige Frau: Typisches malignes Granulom der Lymphdrüsen am Hals, im Thorax, Mesenterium usw., Granulomknötchen im Knochenmark und in der Leber. — Die mikroskopische Untersuchung ergibt überall die typische Struktur, nirgends Tuberkulose. — Bakteriologisch: Typische Much'sche Granula in stäbchenförmigen Verbänden, nirgends säurefeste Stäbchen. — Eine hier vorgenommene Verimpfung auf Meerschweinchen ergibt bei einem Tier in der Milz Knötchen aus epitheloiden Zellen und riesenzellenähnlichen Gebilden bestehend. Keine Tuberkulose. — Auf die Verimpfungen kommen wir später zurück.

2. 10jähriges Kind: Kindskopfgroße Tumoren am Halse. Tumoren im Hilus der Leber und mehrere kirschgroße Knoten in der Leber selbst. Mikroskopisch: Typisches malignes Granulom, keine Tuberkel. Im Antiforminverfahren Much'sche Granula in stäbchenförmigen Verbänden, keine säurefesten Stäbchen. Keine Impfung.

3. 16jähriges Mädchen, seit zwei Jahren erkrankt unter den Erscheinungen eines Mediastinaltumors mit wechselnden Fieberattacken. Die Sektion ergibt eine Karies des Manubrium sterni mit ausgedehntem Absceß im vorderen Mediastinum. Tumorartige Schwellung der Hilusdrüsen, keinerlei Tuberkuloseherde der Lungen. Die Untersuchung des Mediastinaleiters im Ausstrich ergibt spärliche säurefeste Stäbchen und Gram-positive Diplokokken, dagegen trotz eingehendster histologischer Untersuchung nirgends Tuberkel, sondern überall das charakteristische Bild des malignen Granuloms. In Schnittpräparaten wurden Tuberkelbazillen nicht nachgewiesen. Im Antiforminverfahren aus den Lymphdrüsen typische Much'sche Granula nachgewiesen, keine Tuberkelbazillen. — Die histologische Untersuchung des entkalkten Sternums ergibt hier ebenfalls keine Tuberkulose, sondern typisches malignes Granulom

mit Knocheneinschmelzung und starker leukozytärer Infiltration. Auch hier im Schnittpräparat keine Tuberkulose.

Weiter begegnen wir bei Fischer einem sehr interessanten Fall mit der klinischen Diagnose: Pseudoleukämie, während die Sektion eine weitgehende Tuberkulose mit positivem Bazillenbefund und Much'schen Granula ergab:

4. 23jähriger Mann, in das Krankenhaus aufgenommen mit hohem Fieber, Drüsenschwellungen, Milztumor. Letztere gehen auf Arsen und Röntgenbehandlung prompt zurück. Klinische Diagnose: Pseudoleukämie. Sektionsbefund: Tuberkulose aller Lymphdrüsen des Abdomens, der Brusthöhle und des Halses mit allgemeiner Miliartuberkulose. Daneben malignes Granulom der Lymphdrüsen. In der Milz typische Miliartuberkel, typische Herde von malignen Granulomen. Antiforminverfahren: Reichlich Tuberkelbazillen und reichlich Much'sche Granula.

Während, wie gesagt, diese und ähnliche Befunde von vielen Forschern gleichlautend angegeben wurden, lehnten andere (Bittrolf, Momose) die den Granula zugesprochene Bedeutung ab, weil sie immer nur dann Gramfeste Bazillen vorfanden, wenn auch säurefeste vorhanden waren. Fränkel und Much dagegen und auch Weinberg hatten in reinen Fällen von Lymphogranulomatose nur die Fränkel-Much'schen Granula nachweisen können.

Um die Auffassung vieler Autoren, daß es sich bei allen diesen verschiedenartigen Fällen um verschiedene Stadien ein und derselben Krankheit handelt — das war auch schon die Ansicht Sternbergs gewesen — zu rechtfertigen und in der Frage der Bedeutung der Much'schen Granula weiterzukommen, wurden Versuche gemacht mit Tuberkelbazillen verschieden großer Virulenz. Interessant sind in dieser Hinsicht die Untersuchungen von Bergel (1914). Bergel nahm intraperitoneale Injektionen mit Tuberkelbazillen bei weißen Mäusen vor, die sehr tuberkuloseresistent sind und beobachtete die Veränderungen, die die Bazillen durchmachten. Dabei verloren die Tuberkelbazillen nach kurzer Zeit ihre Säurefestigkeit. Sie waren nur noch nach Gram-Much färbbar. Bergel folgert hieraus, „daß die Much'sche granuläre Form keinen besonderen Typus des Tuberkulosevirus darstellt, sondern nur ein bestimmtes Abbaustadium des Koch'schen Tuberkelbazillus verkörpert."

Demnach scheint es wohl einleuchtend, daß Tuberkelbazillen unter gewissen Bedingungen ihre Säurefestigkeit verlieren und in der Gramfesten Form auftreten können. Warum sollte sich daher die ursprüngliche Fränkel-Much'sche Ansicht nicht bestätigen? Wenn auch gewisse Fehlerquellen (Antiforminmethode) zu berücksichtigen sind, so überzeugen jedenfalls andere Auffassungen nicht vom Gegenteil. Denn das Argument, daß der meist spärliche und oft ganz fehlende Nachweis der Bazillen gegen ihre ursächliche Be-

deutung spräche (Hirschfeld), ist nicht stichhaltig. Vielmehr ist dieser Befund vielleicht nicht weniger beweisend. Fränkel und Much betonen, daß eine geringe Zahl der nachweisbaren Erreger in dem zellarmen und bindegewebereichen Gewebe für den Tuberkuloseforscher nichts Überraschendes ist.

Haerle berichtet über einen Fall, bei dem die pathologisch-anatomische Diagnose eine chronische Tuberkulose aller Drüsen, der Lungen, des Hodens, Nebenhodens und der Prostata ergab. Histologisch fand sich neben den tuberkulösen Veränderungen typische lymphogranulomatöse Struktur. Bakteriell ergab die Untersuchung n u r Much'sche Stäbchen, k e i n e Tuberkelbazillen. — Daß es sich hier nicht um ein bloßes Nebeneinanderbestehen beider Krankheitsbilder handelte, schien Haerle durch die bakteriologische Untersuchung bewiesen. Er hielt den Zusammenhang mit der Tuberkulose als ursächliches Moment in diesem Fall für sicher. Als Erklärung dafür führt er auch die durch Tierversuche erwiesene Tatsache der Virulenzänderung an: „Fassen wir die Much'schen Stäbchen als weniger virulente Form des Tuberkulosevirus auf, so können wir uns mit O. M. Chiari auch die histologisch stellenweise an Hodgkin erinnernden Bilder erklären, indem ja Bartel mittels Tierversuchen nachwies, daß abgeschwächtes Tuberkulosevirus mehr zu produktiver als zu exsudativer Gewebsveränderung führt."

Wenn auch die Vermutung immer stärker wurde, so fehlte doch der eindeutige Beweis für die tuberkulöse Ätiologie der Lymphogranulomatose. Diese Frage könnte nur entschieden werden, wenn es gelänge, durch einwandfreie experimentelle Verimpfung beim Versuchstier lymphogranulomatöse Veränderungen hervorzurufen. Diese Forderung stellt auch Schlüssler, als er in einem Fall von histologisch typischer Lymphogranulomatose in Antiforminpräparaten durch verschärfte Gramfärbung darstellbare „Körner in stäbchenförmigem Verbande, aber auch mit ihnen kombinierte Tuberkelbazillen" nachwies: Ehe nicht eine experimentelle Übertragung der Lymphogranulomatose im Tierversuch gelungen ist, darf man auf Grund ähnlicher Befunde wie des obigen nur der Vermutung Ausdruck geben, daß die Lymphogranulomatose nichts anderes ist als eine Form der Tuberkulose."

Die Experimente, die in dieser Zeit zahlreich gemacht wurden, waren zunächst wenig beweisend, weil man meistens nicht rein lymphogranulomatöses Gewebe dazu verwandte. Die Überimpfungen ergaben meist Tuberkulose. Im Jahre 1910 bereits war es Lichtenstein gelungen, durch Verimpfung beim Meerschweinchen sowohl tuberkulöse, als auch granulomatöse Veränderungen hervorzurufen. Allerdings war auch hier das Ausgangsmaterial nicht rein, sondern mit gewöhnlicher Tuberkulose kombiniert.

Nachdem es gelungen war, rein lymphogranulomatöses Material, d. h. solches, das keinerlei tuberkulöse Beimischung enthielt, zu gewinnen, ergaben sich durchweg dieselben Resultate. Man erhielt also teils granulomatöse, teils typisch tuberkulöse Bilder bei den

Versuchstieren. Dafür lagen bereits viele Beobachtungen vor, so von Hirschfeld, O. und K. Meyer (1912), Schlüssler (1913), Rössle (Disk. zu Schlüssler). Auch H. Much hat 1913 Meerschweinchenimpfungen bei drei Fällen reiner Lymphogranulomatose vorgenommen und dabei Reinkulturen von Tuberkelbazillen erhalten. Fränkel und Much und ebenfalls Weinberg berichten über ähnliche Ergebnisse.

Vor allem aber war es wiederum Lichtenstein, dem es gelang, durch Verimpfung echt lymphogranulomatösen Materials, das keinerlei tuberkulöse Veränderungen zeigte, bei einem Meerschweinchen tuberkulöse und solche Gewebsstrukturen zu erzeugen, die „morphologisch den lymphogranulomatösen Veränderungen beim Menschen, sowohl was die starke Induration als den Gehalt an Sternberg'schen Riesenzellen anbetrifft, außerordentlich ähnlich sahen."

Sehr wichtig sind die von Lichtenstein und Kling bekanntgewordenen Experimente. Die beiden Forscher nahmen Impfungen mit rein kultivierten Tuberkelbazillen vor, die also nicht aus lymphogranulomatösem Gewebe stammten und fanden bei den geimpften Meerschweinchen außer Tuberkulose in 14 Fällen (von insgesamt 45) typische lymphogranulomatöse Veränderungen! Das war neuerlich ein Beweis für die nahe Verwandtschaft zwischen Lymphogranulomatose und Tuberkulose. Man konnte also mit reinkultivierten Tuberkelbazillen granulomatöse Gewebsveränderungen hervorrufen.

Trotz vieler Gegenstimmen, die auch hier wieder laut wurden, wurden die Ergebnisse von anderer Seite bestätigt, so durch P. Baumgarten im Jahre 1914. Auch er hatte zusammen mit seinem Assistenten Sasaki Tuberkelbazillen an Meerschweinchen verimpft. Es zeigten die Tiere, die mit minimalen Bazillenmengen geimpft worden waren, makroskopisch und auch mikroskopisch Bilder, die „eine große, an Identität grenzende Ähnlichkeit mit jenen häufigen Fällen von Lymphogranulomatose darboten, in welchen die Granulomstruktur mit der typischen Tuberkelstruktur verbunden ist." Baumgarten fand ebenfalls Übergangsformen. — Diese Befunde waren dem Forscher überzeugend: „Ich hege daher jetzt keinen Zweifel mehr an der Richtigkeit der ursprünglichen Paltauf-Sternberg'schen Ansicht, daß wir es bei der in Rede stehenden Erkrankung des lymphatischen Apparates mit einer eigenartigen Tuberkulose desselben zu tun haben." Baumgarten hält also den Tuberkelbazillus für den ätiologischen Faktor der Lymphogranulomatose und schaltet als Mittelstufe zwischen der Lymphogranulomatose und der Tuberkulose jenes von Askanazy im Jahre 1888 beschriebene und von ihm selbst mit dem Namen der „pseudoleukämieähnlichen Form" der Lymphdrüsentuberkulose belegte Krankheitsbild ein. So erscheint Baumgarten der Übergang zur Tuberkulose als fließend und als erwiesen. Dementsprechend macht er den Vorschlag, dem Namen Lymphogranulomatose das Adjektivum „tuberkulosa" hinzuzufügen.

In den letzten Jahren sind die Übertragungen der Lymphogranulomatose auf Tiere einwandfrei gelungen. Und wenn Lichtenstein 1921 in 8 Fällen reiner Lymphogranulomatose (im ganzen untersuchte er 20 Fälle) Tuberkelbazillen nachweisen und in drei Fällen positive Impfergebnisse erzielen konnte, so hatte er jetzt allen Grund zu der Annahme, daß es sich bei den Gramfesten Bazillen um Vorstufen des Tuberkulosevirus handelte. Daß diese Tuberkelbazillen zufällig in das lymphogranulomatöse Gewebe hineingekommen sind, hält Lichtenstein für sicher ausgeschlossen und widerlegt solche Einwände mit dem Hinweis auf die „Konstanz der Befunde". Es spricht tatsächlich die Häufigkeit des gemeinsamen Vorkommens beiderlei Bazillenarten gegen obigen Einwand. Es müßten ja sonst immer und überall zufällig Tuberkelbazillen vorkommen, auch wenn der Organismus vollkommen frei von Tuberkulose ist. Lichtenstein hält vielmehr gerade das häufige Zusammentreffen beiderlei Veränderungen für bezeichnend und sieht darin eine „Stütze für die Richtigkeit der Annahme einer tuberkulösen Ätiologie der Lymphogranulomatose".

Es ist eine nicht abzuleugnende Tatsache, daß echte tuberkulöse Struktur bei der Lymphogranulomatose sehr häufig vorkommt. Selbst die Gegner der Theorie der tuberkulösen Ätiologie der Lymphogranulomatose müssen sie zugeben. Und die Schwierigkeit einer Erklärung dafür hält Lichtenstein am einfachsten behoben „durch die Annahme einer tuberkulösen Ätiologie der Granulomatose". — Wir haben gesehen, daß es in der Literatur zahlreiche Beispiele gibt für ein Zusammentreffen von Lymphogranulomatose und Tuberkulose, und zwar kann dieses gemeinsame Vorkommen einmal derartig sein, daß innige Beziehungen bestehen — wir erinnern an das Beispiel Sternbergs — dann aber können auch die tuberkulösen Veränderungen soweit überhand genommen haben, daß die Spuren der Lymphogranulomatose vollkommen verwischt sind. Das sind dann jene Fälle, die in der Literatur als „eigenartige, unter dem Bilde der Pseudoleukämie verlaufenden Lymphdrüsentuberkulose" bezeichnet sind. Das sind Fälle, die zu Lebzeiten das Bild der Lymphogranulomatose dargeboten hatten, während bei der Obduktion überraschenderweise eine Tuberkulose vorlag. Schon Sternberg befaßte sich mit diesen eigenartigen Formen und hält sie für das letzte Stadium in der Reihe Lymphogranulomatose — Übergangsformen — Tuberkulose. Auch Askanazy berichtete, wie wir gesehen haben, über ein solches Beispiel. Bei Fränkel und Much und bei B. Fischer finden sich ebenfalls Anklänge, wenn auch oft bei sonst reinem Tuberkulosebefund noch Much'sche Granula sich nachweisen ließen.

Jene häufigen Angaben von Lymphdrüsentuberkulosen, die unter dem Bilde der Pseudoleukämie verlaufen waren, treten auch heute noch immer in Erscheinung. Dazu ein Fall eigener Beobachtung aus der Lupusheilstätte in Gießen, die damals noch unter Leitung des verstorbenen Prof. Dr. Jesionek stand:

Albert H., 50 Jahre. Aufgenommen am 30. 4. 34.

Keine Heredität für Tuberkulose oder Lupus.

Als kleines Kind öfter skrophulöse Halsdrüseneiterung und tuberkulöse Hornhautgeschwüre. Später Abheilung. Mit 17 Jahren Beginn eines Lupus vulgaris an der Nasenspitze, der sich langsam weiter ausbreitete. Behandlung mit Röntgenstrahlen, Finsenlicht, Pyrogallus. Ende 1933 multiple Drüsenschwellungen an rechter und linker Halsseite und in der linken Achselhöhle. Öfter erfolglos mit Röntgenstrahlen behandelt.

Jetzt immer noch Drüsenschwellungen.

Status: Schlechtes Allgemeinbefinden, hochgradige Abmagerung. — Der Lupus nimmt das ganze Gesicht und die vordere Halspartie bis zum Kehlkopf ein. Am Hals sind bohnengroße Drüsen fühlbar, an der linken Halsseite eine taubenei-, darüber eine haselnußgroße, gut verschiebliche Drüse. Ebenso findet sich in der linken Achselhöhle ein hühnereigroßes Drüsenpaket. Drüsenschwellungen auch in der Inguinalgegend.

Innere Organe: Ohne Besonderheiten. Lungendurchleuchtung ohne krankhaften Befund.

Abdomen: o. B.

Blutbild: Hgb. 65%. Erythrozyten: 3,87 Millionen, Leukozyten: 4800.

Blutausstrich: Segmentkörnige: 80%, Stabkörnige: 9%, Lymphozyten: 4%, Monozyten: 6%, Eosinophile: 1%.

Urinbefund: Albumen ø, Saccharum ø.

WaR.: ø.

Verschlimmerung des Allgemeinzustandes während der nächsten Zeit. Temperatursteigerungen bis 39°. Drüsentumoren immer von der gleichen Ausdehnung, durch Wärme nicht beeinflußbar. Inguinaldrüsen haben an Ausdehnung zugenommen. — Auftreten einer kleinfleckigen Dermatose an der rechten Brusthälfte. Unter auffallendem Rückgang der Lupusherde erfolgt unter rapidem Verfall am 22. Dez. 1934 der Exitus.

Die klinische Diagnose lautete: Lymphogranulomatose, Lupus vulgaris.

Sektion (Dr. Rothmann): Alle Halslymphdrüsen, die axillaren, gastrischen und inguinalen Lymphknoten sind erheblich vergrößert. Sie zeigen auf dem Durchschnitt eine grauweiße Farbe und enthalten gelbliche, nekrotische Bezirke.

Die Gaumentonsillen sind sehr klein. Am Zungengrund und an der hinteren Rachenwand finden sich mehrere kleine Geschwüre.

Lungen emphysematös. Die Hiluslymphknoten sind etwas vergrößert, ziemlich derb. Die Schnittfläche ist schwarz mit gelblichweißen nekrotischen Bezirken. In einem Lymphknoten des rechten Hilus eine stecknadelkopfgroße Verkalkung.

Milz vergrößert, in dem Gewebe reiskorn- bis bohnengroße Nekrosen. Leber vergrößert, unterer Rand in der rechten Mammillarlinie etwa einen Querfinger unter dem Rippenbogen.

Oberschenkelknochen zeigt im oberen Drittel rotes Mark, dazwischen einen etwa bohnengroßen, grauweißlichen derben Knoten. Das Sternum und die Lendenwirbelkörper zeigen denselben Befund, grauweißliche derbe Knoten, in deren Bereich die Knochenbälkchen fehlen.

Pathologisch-anatomische Diagnose:

Verkalkter tracheobronchialer Lymphknoten.

Lupus vulgaris des Gesichtes mit teilweiser Zerstörung der Weichteile der Nase. — Tuberkulöse Geschwüre an der Wange, der hinteren Rachenwand und an der Ileocoecalklappe.

Ausgedehnte, teils verkäsende, teils indurierende Tuberkulose der Milz, Leber und des Knochenmarks. — Einzelne Tuberkel in den Lungen. — Starke Vergrößerung und ausgedehnte Verkäsung der axillaren, perigastrischen, mesenterialen, inguinalen und Halslymphknoten. — Katarrhalische Bronchitis. — Chronisch substantielles Lungenemphysem. — Embolie mehrerer mittlerer Lungenarterienäste.

Durch die mikroskopische Untersuchung wurde obiger Befund bestätigt:

Bei der Untersuchung eines Lymphknotens finden sich ausgedehnte Verkäsungen mit etwas Bindegewebe am Rand. Bei der Untersuchung der Lungen finden sich einzelne Knötchen aus epitheloiden und Riesenzellen. Am Rande zeigen die Knötchen reichlich Bindegewebsentwicklung. Die Alveolen sind mit einer blaßroten homogenen Masse erfüllt, in der sich stellenweise Eiterkörperchen und abgeschilferte Alveolarepithelien befinden.

Bei der mikroskopischen Untersuchung der Milz finden sich ausgedehnte Verkäsungen, deren Rand stark bindegewebig induriert ist. Außerdem finden sich hier noch einzelne Knötchen aus epitheloiden und Riesenzellen.

Die Untersuchung der Leber ergibt Knötchen aus epitheloiden und Riesenzellen. Stellenweise zeigen die Knötchen zentral ausgedehnte Verkäsungen. Andere Knötchen zeigen starke Bindegewebsentwicklung. Die Zentralvenen und die von ihnen ausgehenden Capillaren sind stark erweitert.

Die Untersuchung von Coecum und Ileum und des Knochenmarks ergibt ebenfalls denselben Befund.

Epikrise: Wie sind hier klinische und pathologisch-anatomische Diagnose vereinbar? Auch bei diesem Fall bestand klinisch der Eindruck, daß es sich bei den starken, derben Drüsenschwellungen um eine Lymphogranulomatose handelte. Dem Verlauf und den Befunden nach war nichts anderes zu erwarten. — Die anatomische Diagnose lautete dann einwandfrei: Tuberkulose. —

Wir erinnern uns, daß solche Fälle bereits Sternberg und andere Forscher bewegten. Sternberg kam seinerzeit auf Grund seiner histologischen Untersuchungen zu dem Ergebnis, daß es sich bei den häufig kombinierten Krankheitsbildern um Übergangsformen von der Lymphogranulomatose zur echten Tuberkulose handelte und daß man je nach dem Entwicklungsstadium, das man anträfe, bald reine Lymphogranulomatose, bald eine Übergangsform und schließlich echte Tuberkulose vorfände. In diesem Sinne legt Sternberg auch seinen Fall 15 aus (s. o.). So waren alle die verschiedenartigsten, bis dahin unklar gebliebenen Variationen zwischen Lymphogranulomatose und Tuberkulose erklärlich.

Die von Fränkel und Much ausgesprochene Ansicht ging ebendahin, daß beiden großen Krankheiten ein und derselbe Erreger, der Tuberkelbazillus, zugrunde liege, der unter verschiedenen Bedingungen seine Eigenschaften ändern und in einer nicht säurefesten, granulären Form auftreten könne. Sie sahen in den sogen. Much'schen Granula den Erreger der Lymphogranulomatose. Auch nach ihrem Ermessen konnten diese Granula unter anderen Verhältnissen die säurefeste Form annehmen. Das Krankheitsbild würde sich entsprechend ändern. Demnach trifft man nach Fränkel und Much je nach dem Stadium der Krankheit die granuläre Bazillenform, die säurefeste — also Tuberkelbazillen — oder beide Arten an. Als Beispiele seien auch die von Fischer bekanntgegebenen Fälle 3 und 4 erwähnt (s. o.).

Durch die angeführten Versuche Bergels wurden diese Vermutungen fast bestätigt. Auch Bartel erbrachte ja durch Tierversuche den Nachweis, daß der an Virulenz abgeschwächte Tuberkelbazillus mehr produktive, i. e. lymphogranulomatose-ähnliche, als exsudative Bilder erzeugt. Ebenso weiß Orth zu berichten, daß tote oder geschädigte Tuberkelbazillen ein nicht verkäsendes Granulationsgewebe hervorrufen.

Außerdem schienen die positiven Impfversuche (Fränkel-Much, Weinberg, Lichtenstein), wie wir gesehen haben, und die von Lichtenstein mit Kulturen von Tuberkelbazillen vorgenommenen Experimente die gehegten Vermutungen immer mehr zu bewahrheiten.

Wie steht es nun mit unserem Fall? Auch hier kam man auf Grund der klinischen Beobachtung (Drüsenschwellungen, Fieber, Anämie, Kachexie) zu der Diagnose: Lymphogranulomatose. Wenn auch gleichzeitig ein Lupus vulgaris bestand, so war doch sonst klinisch für eine Tuberkulose kein Anhaltspunkt, insbesondere nicht für eine Lungentuberkulose. Zweifellos aber bestanden hier ebenfalls irgendwelche Beziehungen zwischen Lymphogranulomatose und Tuberkulose. Es ist ein Beispiel für das häufige Zusammentreffen beiderlei Erkrankungen, wie wir es so oft gesehen haben. Und wenn die auf diesem Gebiet bis jetzt erhaltenen Ergebnisse richtig gedeutet worden sind — und bis heute ist vom Gegenteil nichts bewiesen — dann ist sicherlich auch der Fall H. hier

einzureihen. Unser spezieller Fall soll somit lediglich als ein Beitrag gewertet werden.

Wenn man sich nun fragt, wie ein derartiger Wechsel in den Krankheitsbildern zustande gekommen sein könnte, so begibt man sich, wie Lichtenstein mit Recht betont, auf das Gebiet der Hypothese. Feststehende Tatsache ist nur, daß

1. lymphogranulomatöse und tuberkulöse Veränderungen sehr häufig kombiniert vorkommen und direkt ineinander übergehen können,

2. Much'sche Granula sich in vielen Fällen nachweisen ließen, oft zusammen mit säurefesten Stäbchen,

3. in reinen Fällen von Lymphogranulomatose säurefeste Stäbchen vorhanden waren, die sich nach Tierpassage züchten ließen,

4. die Impfversuche positiv ausfielen, d. h., durch rein lymphogranulomatöses Gewebe bei Meerschweinchen Tuberkulose erzeugt wurde und dabei z. T. auch typische Lymphogranulomatose entstand,

5. bei Meerschweinchen, die mit rein kultivierten Tuberkelbazillen geimpft wurden, außer Tuberkulose ebenfalls lymphogranulomatöse Veränderungen vorkamen.

Nach Kenntnis dieser Tatsachen könnte man annehmen, daß die in obigem Fall entweder allein oder in Kombination mit Tuberkelbazillen zweifellos vorhanden gewesenen Much'schen Granula eben unter anderen Einflüssen die säurefeste Form angenommen haben, sodaß die Sektion eine echte Tuberkulose ergab. Vielleicht wären noch granuläre Stäbchen nachweisbar gewesen. — Bakteriologische Untersuchungen wurden nicht gemacht.

Die von Fränkel und Much angenommene Konstitutionsumstimmung wäre hier auch denkbar. Die auch in unserem Beispiel vielleicht vorher aufgetretene Infektion mit Tuberkelbazillen könnte die Lymphogranulomatose hervorgerufen haben, gewissermaßen als Abwehrreaktion. Diesem übermäßigen Reiz könnten dann die Drüsen oder der Körper überhaupt erlegen sein, indem er ebenfalls tuberkulös wurde. — Nach dem Stand der Untersuchungen ist allerdings mit der ersterwähnten Möglichkeit zu rechnen, wenn auch die Konstitutionsfrage eine sicher nicht unbedeutende Rolle spielt.

Lichtenstein, der auf Grund seiner Befunde und der Forschungen überhaupt, also von feststehenden Tatsachen ausgehend, „mit aller Wahrscheinlichkeit" an eine tuberkulöse Ätiologie der Lymphogranulomatose glaubt, denkt bei seinem „Versuch zu einer pathogenetischen Erklärung der Lymphogranulomatose" vorerst an eine Besonderheit des Virus, also des Tuberkelbazillus. Die besondere Art der Tuberkelbazillen, die lymphogranulomatöses Gewebe erzeugen sollen, sieht Lichtenstein in einer Virulenzänderung, und zwar glaubt er an eine abgeschwächte Virulenz der Bazillen. Die Möglichkeit zu dieser Annahme geben ihm seine eigenen For-

schungsresultate und die der anderen Autoren. Allerdings weiß Lichtenstein sehr wohl, daß alle diese Versuche (Lichtenstein-Kling, Bergel, Baumgarten, Sasaki) bei Tieren gemacht wurden, und daß sie daher auch nur für Tiere gültig sind. Unter Berücksichtigung dieser Tatsache hält es Lichtenstein trotzdem auf Grund vieler Erwägungen (Indurativer Charakter der Granulomatose, Virulenzsteigerung nach Tierpassage: Positive Impfversuche, schwere Kultivierbarkeit des Bazillus, die erst nach Tierpassage gelang) für möglich, daß wir es auch bei dem Erreger der Lymphogranulomatose des Menschen mit Tuberkelbazillen zu tun haben, die in ihrer Virulenz herabgesetzt sind. — Nach der Vorstellung Lichtensteins werden die den Organismus infizierenden Tuberkelbazillen durch Antitoxine so abgeschwächt, daß sie ihre Säurefestigkeit verlieren. So kommt es zu mehr produktiver statt exsudativer Gewebsreaktion, und es entsteht die Granulomatose. Kommt dann noch eine Konstitutionsschwäche des Organismus hinzu, so kann nach Lichtensteins Ansicht der ganze lymphatische Apparat von der Krankheit ergriffen werden. — Dann ist es aber auch verständlich, daß bei plötzlich gesteigerter Virulenz der Bazillen die Krankheit in echte Tuberkulose umschlagen kann. Die Möglichkeit der Virulenzsteigerung aber ist nach Lichtenstein bei widerstandslosem Körper, wie das bei zunehmender Kachexie der Fall ist, gegeben.

Das alles ist, wie gesagt, lediglich ein Versuch Lichtensteins, in das trotz aller Forschungen noch dunkle Kapitel der Lymphogranulomatose Klarheit zu bringen. Es fehlen dafür die letzten Beweise.

Interessant zu erwähnen ist noch die Tatsache, daß der in dem obigen Fall bestehende und jeder Behandlung trotzende Lupus vulgaris in der Letalperiode fast völlig zurückging, und daß vorher auf der rechten Brusthälfte eine kleinfleckige Dermatose aufgetreten war.

Über einen ähnlichen Fall berichtet Schaumann. Er beobachtete bei einem Patienten, der an Lupus vulgaris und Lymphogranulomatose litt, daß mit zunehmender Kachexie der Lupus völlig verschwand, während eine allgemeine Erythrodermie sich entwickelte. — Schaumann findet dafür folgende Erklärung: In dem lymphogranulomatösen Gewebe käme es infolge des bestehenden Lupus zu reichlicher Antikörperbildung, die eine schnelle Zerstörung der Tuberkelbazillen zur Folge habe, wodurch der Lupus geheilt würde, auf der anderen Seite aber die durch die Vernichtung der Tuberkelbazillen freigewordenen Bakterientoxine die Hautveränderungen hervorrufen würden. Schaumann benutzt diese Tatsache — das Auftreten der Hautveränderung zusammen mit der Heilung des Lupus — als ein Argument zugunsten der tuberkulösen Natur der Lymphogranulomatose. — Ob diese Annahme zu Recht besteht und wieweit sie für unseren Fall zutrifft, muß die weitere Forschung ergeben. —

Wir haben gesehen, daß in der Frage der Ätiologie der Lymphogranulomatose alles für Tuberkulose spricht. Lichtenstein sagt: „Mit

großer Wahrscheinlichkeit Tuberkulose." Er hält das von Baumgarten vorgeschlagene Adjektivum „tuberkulosa", dem Namen Lymphogranulomatose hinzugefügt, für angebracht. Jedenfalls sind alle Versuche, einen anderen Erreger für die eigenartigen Gewebsreaktionen der Lymphogranulomatose verantwortlich zu machen, fehlgeschlagen. Trotzalledem bleiben die allerletzten Fragen offen und sind der weiteren Forschung überlassen.

SCHRIFTTUM

Askanazy: Zieglers Beitr. z. path. Anat. 3 (1888).
Bartel: W. kl. W. 1905, S. 881.
— W. kl. W. 1907, S. 850.
Baumgarten v.: M. m. W. 1914, S. 1545.
Bergel: Zschr. f. Tbc. 1914, Bd. 22.
Braga: Soc. med. Parma 1912, Ref. Arch. f. Dermat. 117, 1914, S. 666.
Fischer, B.: M. m. W. 1913, S. 2313.
Fränkel und Much: M. m. W. 910, S. 685.
Haerle: Frankf. Zschr. f. Path. 11, 1912, S. 345.
Lichtenstein: Frankf. Zschr. f. Path. 24, 1921.
— Virch. Arch. 202, 1910, S. 222.
Much: M. m. W. 1912, S. 1516.
Orth: Disk. B. kl. W. 1918, S. 724.
Rössle: Disk. zu Schlüssler, M. m. W. 1913, S. 951.
Schönhoff: Hdbch. d. H. u. Geschl. Krkh. Bd. 8/1.
Schlüssler: M. m. W. 1913, S. 951.
Schur: W. kl. W.1 903, S. 123.
Steinhaus: W. kl. W. 1903, S. 348.
Sternberg: Zschr. f. Hlkde. 1898, Bd. 19.
Weinberg: Zschr. f. kl. M. 1917, 85, S. 99.
Zuppinger: Jb. Kinderhlkde. N.F. 59. 1904, S. 308.

LEBENSLAUF.

Am 5. Mai 1910 wurde ich, Enno Eils, zu Oldorf (Oldenburg) geboren, wo ich von 1917 bis 1921 die Volksschule besuchte. Ostern 1921 trat ich in die Sexta des Marien-Gymnasiums zu Jever ein und legte dort am 22. Februar 1930 die Reifeprüfung ab. Ich widmete mich dem Studium der Medizin an der Universität Gießen, wo ich am 8. November 1932 die ärztliche Vorprüfung bestand. Im Sommer-Semester 1933 studierte ich an der Universität in Kiel, im Winter-Semester 1933/34 in Berlin, die weiteren Semester wieder in Gießen. Am 9. Dezember 1935 bestand ich das medizinische Staatsexamen und war seit dieser Zeit als Medizinalpraktikant am Gustav Adolf-Krankenhaus in Hanau a. M. tätig.